



TITLE:

前立腺癌に対するLH-RHアナログ療法における酢酸クロルマジノン先行投与の有用性

AUTHOR(S):

山本, 晶弘; 住吉, 義光; 三宅, 範明; 横関, 秀明; 金山, 博臣; 香川, 征

CITATION:

山本, 晶弘 ...[et al]. 前立腺癌に対するLH-RHアナログ療法における酢酸クロルマジノン先行投与の有用性. 泌尿器科紀要 1998, 44(8): 557-563

ISSUE DATE:

1998-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116238>

RIGHT:

前立腺癌に対する LH-RH アナログ療法における 酢酸クロルマジノン先行投与の有用性

高知高須病院泌尿器科 (院長: 寺尾尚民)

山 本 晶 弘

国立病院四国がんセンター泌尿器科 (医長: 住吉義光)

住 吉 義 光

屋島総合病院泌尿器科 (部長: 福川徳三)

三 宅 範 明

徳島市民病院泌尿器科 (部長: 横関秀明)

横 関 秀 明

徳島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 香川 征教授)

金山 博臣, 香川 征

PRETREATMENT WITH CHLORMADINONE ACETATE IN PROSTATE CANCER PATIENTS TREATED WITH A LUTEINIZING HORMONE-RELEASING HORMONE ANALOGUE

Akihiro YAMAMOTO

From the Department of Urology, Kochi Takasu Hospital

Yoshiteru SUMIYOSHI

From the Department of Urology, National Shikoku Cancer Center Hospital

Noriaki MIYAKE

From the Department of Urology, Yashima General Hospital

Hideaki YOKOZEKI

From the Department of Urology, Tokushima City Hospital

Hiro-omi KANAYAMA and Susumu KAGAWA

From the Department of Urology, Tokushima University School of Medicine

We evaluated the efficacy of pretreatment with chlormadinone acetate (CMA) in preventing the initial testosterone surge induced by luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) analogue. A total of 44 patients with previously untreated prostate cancer was included in this study. Patients were randomly assigned to 2 treatment groups: Group I - CMA therapy was begun 4 weeks before the initial LH-RH analogue injection. Group II - CMA therapy was begun 2 weeks before the initial LH-RH analogue injection. After the initial LH-RH analogue injection, CMA was administered for 12 weeks or more. After LH-RH analogue application mean values of serum luteinizing hormone (LH) and testosterone increased in both groups on day 3. However, LH and testosterone levels remained below pretreatment values in both groups. CMA pretreatment reduced the mean serum PSA. The mean relative PSA level slightly increased after administration of the LH-RH analogue in group I on day 7. In group II, the mean relative PSA level decreased after LH-RH analogue administration. Objective response rates at 12 weeks were 83.3% and 93.8% in group I and group II. Our results indicate that pretreatment with CMA for 2 weeks appeared to be sufficient to prevent the initial testosterone surge induced by LH-RH analogue.

(Acta Urol. Jpn. 44: 557-563, 1998)

Key words: Prostate cancer, Luteinizing hormone-releasing hormone analogue, Chlormadinone acetate, Flare-up

緒 言

前立腺癌に対する治療として LH-RH アナログが単独、あるいは抗アンドロゲン剤との併用で広く使用されているが、本剤の初回投与後に、一過性の testosterone (T) 上昇に伴う症状の増悪、いわゆる flare-up が 6~10% にみられる¹⁾ 抗アンドロゲン剤の先行投与が flare-up 予防に有効と報告されているが¹⁻³⁾、その投与期間は一定していない。今回、酢酸クロルマジノン (CMA) を 4 週間あるいは 2 週間先行投与し、その後 LH-RH アナログとの併用療法を継続することによる、一過性の T 上昇に対する予防効果、ならびに近接効果を比較検討したので報告する。

対 象 と 方 法

本研究は 1996 年 3 月から 1997 年 2 月までの間に徳島大学医学部泌尿器科学教室ならびに関連施設 (Table 1) の共同研究として実施した。

1. 対 象

対象は病理組織学的に前立腺癌と確認された新鮮例 (stage B, C, D) で以下の基準を満たす症例とした。

- 1) 測定可能または評価可能病変を有する症例
- 2) Performance status が grade 0~3 (ただし、骨転移によるみかけ上の grade 4 を含む) の症例
- 3) 3 カ月以上の生存が期待される症例
- 4) 心・肝・腎に重篤な合併症のない症例
- 5) 1 年以内に前立腺肥大症の治療などにより抗アンドロゲン剤の投与を受けていない症例

ただし、活動性重複癌を有する症例、治療前の血清 T 値が 100 ng/dl 以下の症例、その他、主治医が不適当と判断した症例は対象から除外した。

Table 1. Members of the collaborating group

徳島大学医学部泌尿器科	金山 博臣・香川 征
修賢会藤崎病院泌尿器科	安芸 雅史・桑原 守正
麻植協同病院泌尿器科	水田 耕治・橋本 寛文
阿南医師会中央病院泌尿器科	岡本賢二郎・小川 功
小松島赤十字病院泌尿器科	上間 健造・桜井 紀嗣
愛媛県立中央病院泌尿器科	米田 文男・中島 幹夫
大川総合病院泌尿器科	大谷 正樹・河野 明
高知市立市民病院泌尿器科	入口 弘英・藤田 次郎
高知高須病院泌尿器科	山本 晶弘・寺尾 尚民
高松市民病院泌尿器科	大森 正志・平石 政治
徳島県立三好病院泌尿器科	梶本 昌昭・山下 利幸
健康保険鳴門病院泌尿器科	赤沢 誠二
国立病院四国がんセンター泌尿器科	橋根 勝義・住吉 義光
国立善通寺病院泌尿器科	山中 正人・多田羅 潔
徳島県立中央病院泌尿器科	山本 修三・炭谷 晴雄
大樹会回生病院泌尿器科	秋山 欣也・松本 尚
屋島総合病院泌尿器科	三宅 範明・福川 徳三

2. 患者の同意

調査開始前に、患者本人に下記の事項について説明を行い、調査参加の同意を原則として文書で得ることとした。

- 1) 調査の目的および方法
- 2) 予想される効果および副作用
- 3) 他の治療法の有無およびその内容
- 4) 調査への参加に同意しない場合でも不利益を受けないこと
- 5) 調査への参加に同意した後でも随時これを撤回できること
- 6) その他、患者の人権保護に関して必要な事項

3. 方 法

1) 投与方法および投与期間

対象症例をあらかじめ作成した乱数表を用いて以下の 2 群に無作為に割り付けて登録し、CMA 100 mg/day を単独 4 週間または 2 週間の先行投与後、LH-RH アナログ (酢酸ゴセレリンあるいは酢酸リュープロレリン) を併用投与した。CMA はさらに 12 週間以上継続投与し、LH-RH アナログは 4 週に 1 回投与した。

I 群: 4 週間の CMA 先行投与期間

II 群: 2 週間の CMA 先行投与期間

2) 併用薬および併用療法

他の抗アンドロゲン剤、エストロゲン剤、抗癌剤など効果判定に影響を与えられとされる薬剤、および精巣摘除術、放射線療法の併用は禁止した。

3) 調査項目

(1) 測定可能病変

前立腺原発巣、骨転移巣、軟部組織転移巣について「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」⁴⁾ に従い、治療前と LH-RH アナログ投与開始 12 週後に評価し、効果判定を行った。

(2) 腫瘍マーカー

PSA を治療前、LH-RH アナログ投与日、3 日後、1 週後、4 週後、12 週後に測定した。測定キットは Tandem-R を使用した。

(3) 血清中ホルモン濃度

Luteinizing hormone (LH) および T を治療前、LH-RH アナログ投与日、3 日後、1 週後、4 週後に測定した。ホルモンの測定は (株) エスアールエルにて RIA 固相法を用いて行った。

(4) 副作用

治療後に新たに発現した自 他覚症状および臨床検査値の異常変動で、薬剤との因果関係が否定できないものを副作用とした。副作用の重症度は原則として日本癌治療学会の副作用記載様式⁵⁾ に準じて評価したが、事例のない項目については担当医師の判定に基づいた。

(5) 症例の取り扱い

症例の取り扱いは「固形がん化学療法直接効果判定基準」⁶⁾ に準じて行った。治療前, LH-RH アナログ投与日, 3日後, 1週後, 4週後に LH, T, PSA がすべて測定されている症例を臨床検査値解析対象症例とした。

(6) 解析方法

患者背景因子の偏りの検定, および有効性の有意差検定には Wilcoxon の 2 標本検定を用いた。血清中ホルモン濃度の変動は Wilcoxon の 1 標本検定を, 群間の比較は Wilcoxon の 2 標本検定を用いて解析を行った。有意水準は 5 % とした。

結 果

1 対象症例

登録症例数は 44 例で, I 群, II 群ともに 22 例ずつが割り付けられた。治療前の血清 T 値が 100 ng/dl 以下の 1 例を除く 43 例 (97.7%) が適格例であった。不完全例は 9 例 (I 群: 4 例, II 群: 5 例) であった。このうち中止例は治療法を変更した 2 例 (I 群, II 群ともに 1 例), 脱落例は I 群 1 例 (他疾患治療のため治療中断), II 群 4 例 (転院 2 例, 来院せず, 投与方法違反それぞれ 1 例) の計 5 例であった。観測不備例は I 群の 2 例で, 12 週後の効果判定が行われていない症例であった。この結果, 適格完全例数は I 群 18 例, II 群

Table 2. Enrolled and evaluable patients

	I 群	II 群	計
登録症例数	22	22	44
適格例数	22	21	43 (97.7%)
適格完全例数	18	16	34 (77.3%)
不完全例数	4	5	9
中止例数	1	1	2
脱落例数	1	4	5
観測不備例数	2	0	2
不適格例数	0	1	1
臨床検査値解析対象	12	13	25

16 例, 計 34 例 (77.3%) となった。臨床検査値解析対象症例は 25 例 (I 群: 12 例, II 群: 13 例) であった (Table 2)。

2. 患者背景

適格例 43 例の患者背景因子を 2 群間で比較した結果, 年齢, performance status, 分化度, 臨床病期の分布で両群間に有意な偏りはみられなかった。血清 T 値は II 群で, PSA は I 群で高い傾向がみられたが, 有意差は認めなかった。また, PSA が 100.0 ng/ml 以下の症例と 100.1 ng/ml 以上の症例の分布も 2 群間で有意な偏りは認めなかった (Table 3)。

3. 有効性

総合効果判定での奏効率 (PR 以上) は I 群 83.3% (15/18), II 群 93.8% (15/16) で, 2 群間に有意差は

Table 3. Clinical and pathological characteristics of 43 evaluable patients

		I 群 (n=22)	II 群 (n=21)	検定
年齢 (歳)		75.6±8.7	74.9±6.2	p=0.753
Performance status (grade)	0	12	14	p=0.365
	1	6	5	
	2	3	2	
	3	1	0	
	4	0	0	
分化度	高分化	5	3	p=0.694
	中分化	9	10	
	低分化	8	8	
臨床病期	B0	0	1	p=0.269
	B1	4	4	
	B2	5	6	
	C	6	7	
	D1	0	0	
	D2	7	3	
転移の有無	なし	15	18	p=0.281
	あり	7	3	
Testosterone (ng/dl)		439.3±204.3	529.7±206.1	p=0.051
PSA (ng/ml)		613.8±2,023.5	60.8±78.7	p=0.061
階層 PSA	100.0 ng/ml 以下	15	18	p=0.281
	100.1 ng/ml 以上	7	3	

mean±S.D.

Table 4. Response rate of patients who received maximal androgen blockade

評価項目	I 群 (n=18)					II 群 (n=16)					検定
	CR	PR	NC	PD	奏効率 (%)	CR	PR	NC	PD	奏効率 (%)	
総合効果	0	15	2	1	15/18 (83.3)	0	15	1	0	15/16 (93.8)	p=0.355
病巣部位別効果											
原発巣	0	2	16	0	2/18 (11.1)	0	4	12	0	4/16 (25.0)	p=0.308
骨転移巣	0	1	2	1	1/4 (25.0)	0	1	0	0	1/1 (100.0)	p=0.456
軟部組織転移巣	0	4	0	0	4/4 (100.0)	0	0	0	0	0/0 (0)	判定不能
PSA	10	7	1	0	17/18 (94.4)	13	3	0	0	16/16 (100.0)	p=0.108

認めなかった。

病巣部位別奏効率をみると、原発巣ではI群11.1% (2/18), II群25.0% (4/16), 骨転移巣ではI群25.0% (1/4), II群100% (1/1)で、いずれも2群間に有意差を認めなかった。軟部組織転移巣はI群で100% (4/4)の奏効率を得られたが、II群の症例がなく、比較できなかった。

PSAに対する効果は、I群でCR 10例, PR 7例, 奏効率94.4% (17/18), II群でCR 13例, PR 3例, 奏効率100% (16/16)で、2群間に有意差は認めなかった (Table 4)。

4. 血清中ホルモン濃度の推移

血清 LH の平均値は、2群とも CMA 投与により低下した。LH-RH アナログ初回投与日 (day 0) と比較し、3日後 (day 3) に2群とも有意の上昇がみられたが (I群: $p<0.05$, II群: $p<0.01$)、治療前値よりは低値であった。その後低下し、12週後まで低値が維持された。いずれの測定日も2群間に有意の差は認めなかった (Fig. 1)。

血清 T の平均値も CMA の4週間、あるいは2週間の投与により著明に低下し、去勢レベルに達した。

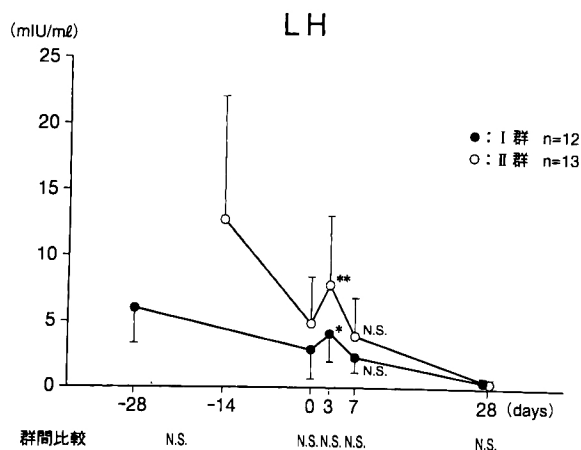


Fig. 1. The mean value of serum LH was significantly higher on day 3 than on day 0 in both groups (* $p<0.05$, ** $p<0.01$). There were no significant differences on days 0 and 7 in either group. Bars represent standard deviations of mean.

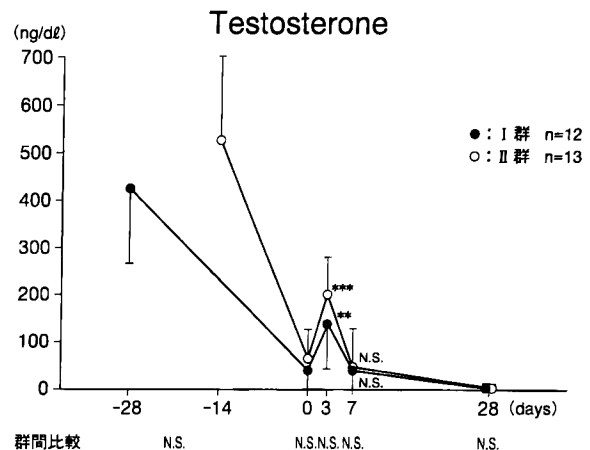


Fig. 2. The mean value of serum testosterone was significantly higher on day 3 than on day 0 in both groups (** $p<0.01$, *** $p<0.001$). There were no significant differences on days 0 and 7 in either group.

2群とも day 0 と比較して、day 3 に有意の上昇がみられたが (I群: $p<0.01$, II群: $p<0.001$)、治療前値までには至らなかった。7日後 (day 7) には、再度去勢レベルまで低下し、以後12週まで維持された。いずれの測定日も2群間に有意差は認められなかった (Fig. 2)。

5. PSA の推移

PSA はきわめて高値の症例も含まれているため、治療前値を100%とした変化率の平均値で検討した。CMA 投与により低下したが、day 0 では4週間先行投与のI群の方が、II群よりも、より低値を示した ($p<0.05$)。II群では day 0 と比較し、day 3 ($p<0.001$)、day 7 ($p<0.01$) とともに有意の低下がみられた。I群では day 0 と比較して day 7 に若干の上昇がみられたが、有意差はなかった (Fig. 3)。I群で、day 0 から、day 3、day 7 と PSA が漸減した3例はすべて高分化腺癌であったのに対し、漸減パターンをとらず、day 0 と比較して day 7、あるいは day 3 と比較して day 7 が高値を示した9例は高分化1例、中分化5例、低分化3例と分化度の低い症例が多かった ($p<0.05$)。臨床病期と PSA の変動パターンとの関連は認めなかった。II群では漸減パターンをとらな

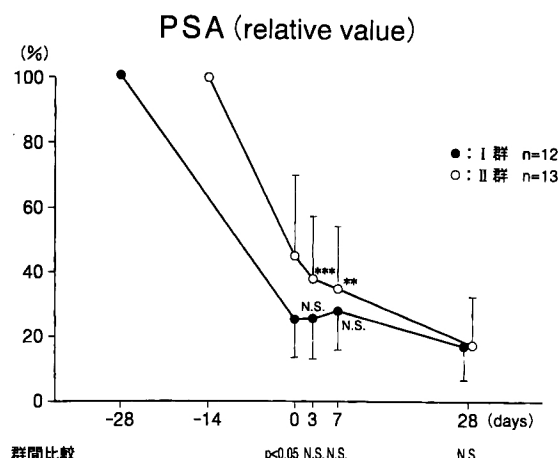


Fig. 3. Mean relative value of serum PSA. There was no significant difference on days 0, 3 and 7 in group I. Serum PSA levels decreased significantly after administration of the LH-RH analogue in group II. *** $p < 0.001$, day 0 vs. day 3, ** $p < 0.01$, day 0 vs. day 7.

かった症例は3例のみであった。

6. Stage C, D 症例における血清中ホルモン濃度および PSA の推移

臨床検査値解析対象症例のうち stage C, D の進行癌は I 群 8 例 (stage C : 4 例, D2 : 4 例), II 群 7 例 (stage C : 6 例, D2 : 1 例) であった。血清 LH は I 群で, day 0 と比較し day 3 で軽度上昇したが, 有意差はなかった。II 群では有意の上昇がみられた ($p < 0.05$)。血清 T の治療前, day 0, day 3 の値はそれぞれ I 群 : 360.6 ng/dl, 31.9 ng/dl, 121.3 ng/dl, II 群 : 560.1 ng/dl, 49.3 ng/dl, 209.9 ng/dl で, 2 群とも day 0 と比較し, day 3 で有意の上昇がみられたが ($p < 0.05$), 治療前値よりは低値であった。PSA 変化率の day 0, day 3, day 7 の値は I 群 : 26.5%, 26.9%, 29.0%, II 群 : 37.7%, 31.5%, 29.1% で, 有意差はないものの, I 群では day 0 と比較して day 7 に若干の上昇がみられたのに対し, II 群では, day 0 と比較し, day 3, day 7 ともに有意の低下がみられた ($p < 0.05$)。

適格例中, stage C, D 症例は 23 例 (I 群 13 例, II 群 10 例) あったが, flare-up と思われる臨床症状の増悪は全例みられなかった。

7 副作用

副作用およびその grade を Table 5 に示した。発現率は I 群で 36.4% (8/22), II 群で 22.7% (5/22) で 2 群間に有意差を認めなかった。インポテンス, 発汗, 微熱が I 群でそれぞれ 1 例, 心窩部不快感が II 群で 1 例にみられた。

臨床検査値の異常は, grade 3 以上のものはみられなかったが, grade 2 の異常値として, I 群で 1 例に GOT, GPT, LDH の上昇が, 1 例で尿糖が, また

Table 5. Incidence and severity of side effects

I 群

安全性評価例数	22
副作用発現例数	8
副作用発現率	36.4%
副作用発現件数	17

Grade	0	1	2	3	4	計 (%)
インポテンス				1		1 (4.5)
発汗		1				1 (4.5)
微熱		1				1 (4.5)
γ -GTP 上昇		2				2 (9.1)
GOT 上昇			1			1 (4.5)
GPT 上昇			1			1 (4.5)
LDH 上昇			1			1 (4.5)
赤血球数低下	2	1				3 (13.6)
Hb 低下	2					2 (9.1)
Ht 低下		1				1 (4.5)
白血球増多		1				1 (4.5)
T-Bil 上昇		1				1 (4.5)
尿糖			1			1 (4.5)

II 群

安全性評価例数	22
副作用発現例数	5
副作用発現率	22.7%
副作用発現件数	11

Grade	0	1	2	3	4	計 (%)
心窩部不快感		1				1 (4.5)
γ -GTP 上昇		3				3 (13.6)
GOT 上昇		2				2 (9.1)
GPT 上昇			1			1 (4.5)
LDH 上昇		1				1 (4.5)
赤血球数低下		1				1 (4.5)
ALP 上昇		1	1			2 (9.1)

II 群で 1 例に GPT および ALP の上昇がみられた。その他の異常値はすべて grade 1 以下であった。

考 察

前立腺癌に対する治療として maximal androgen blockade (MAB) の有用性については, 去勢単独よりも再燃なしの生存率および生存期間ともに良好との報告⁷⁾がみられる一方で, 有意に改善させることはないとの報告もあり⁸⁾, 結論が出ていない。また, Caubet ら⁹⁾のメタアナリシスによれば非ステロイド性抗アンドロゲン剤による MAB は去勢単独と比較して, 再燃および死亡のリスクを有意に改善させるという結果であった。しかし, ステロイド性抗アンドロゲン剤である cyproterone acetate による MAB が有意な改善効果を認めたという報告はない。

今回, 一過性の T 上昇に対する予防のため, ステロイド性抗アンドロゲン剤である CMA の先行投与後に MAB を施行し近接効果を検討した。その結果,

LH-RH アナログ初回投与12週後の判定では奏効率がⅠ群83.3%, Ⅱ群93.8%と比較的良好な成績であった。その原因として、適格例の多くが stage C 以下の症例で、転移のある症例が少なかったことが考えられた。また、有意差はないものの、4週先行投与のⅠ群の奏効率がやや劣っていたが、その原因のひとつとして、2群の背景因子に有意差はないものの、stage D2 の症例がⅡ群が3例であるのに対し、Ⅰ群は7例とやや多かった事が考えられた。長期成績について、CMA による MAB と去勢単独、あるいは非ステロイド性抗アンドロゲン剤による MAB と比較した報告はなく、今後の検討が必要と考えられた。

LH-RH アナログによる flare-up 予防のため、抗アンドロゲン剤の先行投与が行われるが、その期間については確立していない Flutamide を前日から投与し、以後併用すれば予防できるとの報告²⁾がみられる一方、前日からでは不十分で、7日間の先行投与が有効との報告もみられる¹⁾ CMA については、Yoshida ら³⁾がわれわれの検討と同様に、4週間および2週間の先行投与を行い、2週間の先行投与では、day 3, day 7 に PSA の上昇がみられるため、4週間先行投与がより有用であると報告している。

今回のわれわれの検討では、LH, T は2群ともに day 3 で一過性の上昇を認めたが、治療前値までは達しなかった。また、day 3 の LH, T の平均値はⅡ群で高い傾向はみられたものの、2群間に有意差はなかった。PSA については、Ⅱ群では day 0 と比較し、day 3, day 7 と漸減したが、Ⅰ群では有意差はないものの、day 7 で若干の上昇がみられた。これは stage C, D 症例に限った検討でも同様であった。先行投与期間が4週間と長いにもかかわらず、上昇のみられた原因は不明であるが、順調に漸減した症例は高分化型であったのに対し、上昇例は中分化、低分化の症例が多く、分化度との関連が示唆された。いずれにしても、CMA 先行投与後も、分化度、腫瘍の容積などの因子により、個々の症例によって一過性のT上昇に対する感受性に差があり、感受性の高い症例がⅠ群に多かったものと考えられた。関連する因子については、さらに多数例での検討が必要である。Yoshida ら³⁾の報告では2週間の先行投与群では day 3, day 7 で PSA が上昇したのに対し、4週間の先行投与群では漸減していた。今回の検討では、この報告とは相反する結果が得られた。この原因として、Yoshida ら³⁾は LH-RH アナログ投与後は CMA を併用していないのに対し、今回は MAB の目的で、その後も CMA を併用投与したこと、さらに、Yoshida ら³⁾は対象症例を stage D2 のみとしていることなどが考えられた。

今回得られた LH, T, PSA の推移、および stage

C, D 症例において flare-up と思われる症状の増悪を認めなかったことから、2週間の CMA 先行投与による LH-RH アナログと CMA の併用療法により、一過性のT上昇は十分予防できると考えられた。

結 語

未治療前立腺癌 (stage B~D) 44例に対し、CMA を4週間 (Ⅰ群)、あるいは2週間 (Ⅱ群) の先行投与後に LH-RH アナログを併用し、一過性のT上昇の予防効果ならびに近接効果について検討した。

1) 12週後効果判定の奏効率はⅠ群83.3%, Ⅱ群93.8%で、2群間に有意差を認めなかった。

2) LH, T は LH-RH アナログ初回投与3日後に2群とも有意の上昇を認めたが、治療前値よりは低値であった。PSA は2群ともに有意の上昇は認めず、stage C, D 症例において flare-up と思われる症状の増悪もみられなかった。

以上の結果から、2週間の CMA 先行投与による LH-RH アナログと CMA の併用療法により、一過性のT上昇は十分予防できると考えられた。

本論文の要旨は、第49回日本泌尿器科学会西日本総会にて発表した。

文 献

- 1) Schulze H and Senge T : Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* **144** : 934-941, 1990
- 2) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. : Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Urol* **138** : 804-806, 1987
- 3) Yoshida K and Takeuchi S : Pretreatment with chlormadinone acetate eliminates testosterone surge induced by a luteinizing-hormone-releasing hormone analogue and the risk of disease flare in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol* **27** : 187-191, 1995
- 4) 日本泌尿器科学会・日本病理学会 : 泌尿器科 病理前立腺癌取扱規約 (第2版). 金原出版, 東京, 1992
- 5) 日本癌治療学会 : 固形がん化学療法効果増強の判定基準. *J Jpn Soc Cancer Ther* **21** : 943-953, 1986
- 6) 日本癌治療学会 : 固形がん化学療法直接効果判定基準. *J Jpn Soc Cancer Ther* **21** : 931-942, 1986
- 7) Denis LJ, Whelan P, Carneiro De Moura JL, et al. : Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). *Urology* **42** : 119-130, 1993

- 8) Prostate cancer trialists' collaborative group :
Maximum androgen blockade in advanced prostate
cancer : an overview of 22 randomised trials with
3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* **346** : 265-
269, 1995
- 9) Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, et al. :
Maximum androgen blockade in advanced prostate
cancer : a meta-analysis of published randomized
controlled trials using nonsteroidal antiandrogens.
Urology **49** : 71-78, 1997
(Received on March 23, 1998)
(Accepted on June 22, 1998)
(迅速掲載)